



# Studies on the Role of Fatty Acid-Binding Proteins (Fabps) in the Mouse Cochlea

著者	鈴木 淳
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第15659号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/58323">http://hdl.handle.net/10097/58323</a>

# 学 位 論 文 要 約

博士論文題目

Studies on the Role of Fatty Acid-Binding Proteins (Fabps) in the Mouse Cochlea

...(マウス蝸牛における脂肪酸結合タンパク質の機能解析)...

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

神経・感覚器病態学講座 耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野

氏名 鈴木 淳

【背景】加齢性難聴は高齢者が健康的な生活を送るうえで大きな障害となる疾患であり、高齢社会の急激な進行に伴い患者数の増加が予測される。加齢性難聴の発症には、酸化ストレス、ミトコンドリア機能異常などが複合的に関与するとされるが、その発症機序の多くは未だ不明であり、予防法・治療法は確立されていない。そこで今回、脂肪酸の細胞内キャリアであり、脂質代謝の恒常性維持やシグナル伝達に関与するとされる脂肪酸結合タンパク質 (fatty acid binding proteins : Fabps) に注目した。Fabps は 12 種類のサブタイプによって構成される分子ファミリーであり、内耳の蝸牛において Fabp3 と Fabp7 の発現が報告されているが、その機能は不明であった。蝸牛における Fabps の発現部位が加齢性難聴の主な病変部位と一致していることから、Fabps の蝸牛における機能を、特に加齢性変化に着目して解析を行った。

【方法】C57BL/6 系統の野生型マウス、*Fabp3* KO マウスおよび *Fabp7* KO マウスを用いた。各群のマウスに対し、各タイムポイントにおいて聴性脳幹反応 (ABR) で聴覚閾値を測定した。ABR 測定後に蝸牛を摘出し、免疫染色、HE 染色、surface preparation 法、透過電顕観察を行い蝸牛形態を評価した。各群の若年マウスに音響曝露を行って一過性 (TTS) または恒久的な聴覚閾値上昇 (PTS) を引き起こした後、ABR を測定した。更に、*Fabp7* KO マウスと野生型マウスに対し、DNA マイクロアレイを用いてトランスクリプトーム解析を行い、その結果の妥当性を定量 RT-PCR にて評価した。

【結果】らせん神経節細胞とコルチ器支持細胞において発現する Fabp3 に関して、その KO マウスの聴力閾値は、老化後・音響曝露後ともに野生型と差を認めなかった。一方、らせん神経節衛星細胞、らせん靱帯・らせん板縁線維細胞、コルチ器支持細胞で発現する Fabp7 に関して、その KO マウスの聴力閾値は、難聴が著明となる 12 ヶ月齢において野生型マウスに比較し全音域で有意に低値であった。*Fabp7* ヘテロ KO マウスの聴力閾値は、*Fabp7* KO マウスと野生型マウスの中間程度であった。12~15 ヶ月齢において、*Fabp7* KO マウスでは加齢に伴う構成細胞数の減少が軽度であった。また、音響曝露後の *Fabp7* KO マウスの TTS は野生型に比較し有意に減少していた。マイクロアレイ解析により、*Fabp7* KO マウスの蝸牛では、糖代謝やエネルギー産生に関与する遺伝子群および抗老化の鍵因子とされる *FoxO3a* の発現上昇、逆に脂質代謝に関与する遺伝子群の発現減少が認められた。

【考察】 *Fabp7* KO マウスでは加齢性難聴の進行が遅く、蝸牛の老化に伴う組織変性も軽度であり、*Fabp7* が量依存的に加齢性難聴の進行に関与することが示された。当研究により、①蝸牛のグリア系細胞に発現する *Fabp7* が欠損すると加齢性難聴の進行が遅くなること、②*Fabp7* の欠損により脂質代謝に関与する遺伝子群の発現低下と、糖代謝に関与する遺伝子群の発現上昇が引き起こされること、③蝸牛老化に対しても *FoxO3a* が重要な役割を果たす可能性があること、④*Fabp7* およびそのシグナル経路が加齢性難聴の予防薬・治療薬開発のターゲットとなりえることが示された。